

## СОВРЕМЕННЫЕ ВОЗМОЖНОСТИ ТАРГЕТНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ИМПЛАНТАЦИОННОЙ НЕДОСТАТОЧНОСТИ ЭНДОМЕТРИЯ

Файзулина Д.И., Фаткуллин И.Ф., Илизарова Н.А.

*ФГБОУ ВО «Казанский государственный медицинский университет» Минздрава России, Казань, e-mail: d.i.fazullina@gmail.com*

Неудовлетворительное состояние репродуктивного здоровья женщины является глобальной проблемой мирового масштаба. До настоящего времени не всегда представляется возможным установить причину неудач имплантации или невынашивания беременности. Функциональная состоятельность эндометрия является одним из ключевых компонентов в реализации фертильности. Имплантационная недостаточность эндометрия может быть обусловлена множеством причин. Предрасполагающие факторы данного состояния невозможно диагностировать в рутинных условиях и, соответственно, таргетно корригировать. Цель исследования: представить обзор современных литературных сведений, отражающих уровень, основные направления, продолжительность научных и клинических исследований, посвященных проблемам неудач имплантации, невынашивания беременности вследствие функциональной несостоятельности эндометрия. Отражено, насколько разноплановы и до конца не изучены процессы эндокринного, цитокинового, генетического, эпигенетического контроля функции эндометрия в фертильном менструальном цикле и при концепции. Акцентировано внимание на том, что остается нерешенной проблема восстановления фертильности у женщин с функционально несостоятельным эндометрием. Проанализированы основные механизмы локальных внутриматочных нарушений (катастроф), способные критически нарушить репродуктивную функцию женщины, несмотря на полноценную эндокринную регуляцию, и требующие обязательного применения локальных таргетных методов лечения, направленных на улучшение процессов имплантации эмбриона и прогрессирование беременности. Описаны современные методы таргетного воздействия на эндометрий, улучшающего его имплантационный потенциал. Обоснована необходимость проведения исследований, позволяющих улучшить пути таргетной профилактики имплантационной недостаточности эндометрия.

Ключевые слова: фертильность женщины, имплантация, функция эндометрия, рецептивность эндометрия, имплантационная недостаточность

## MODERN OPPORTUNITIES OF TARGET PREVENTION OF IMPLANTATION INSUFFICIENCY OF ENDOMETRY

Fayzulina D.I., Fatkullin I.F., Ilizarova N.A.

*FGBOU VO «Kazan State Medical University» of the Ministry of Health of Russia, Kazan, e-mail: d.i.fazullina@gmail.com*

The unsatisfactory state of the woman's reproductive health is a global problem. Until now it is not always possible to establish the cause of failure of implantation or miscarriage. Functional compatibility of endometrium is one of the key components in the realization of fertility. Implantation failure of the endometrium may be due to a number of factors that can not be diagnosed in routine conditions and, accordingly, are directed to correcting. Objective: to provide an overview of current literature sources, reflecting the level, main directions, duration of scientific and clinical studies on the problems of implantation failure, miscarriage, due to functional failure of the endometrium. It is reflected how diverse the processes of endocrine, cytokine, genetic, epigenetic and other control of endometrial function in the fertile menstrual cycle and under the conception are. It is emphasized that the modern scientific, theoretical and clinical potential leaves the problem of restoring fertility in women with functionally defective endometrium unresolved. The main mechanisms of local intrauterine disorders (catastrophes) that are able to critically violate the reproductive function of women despite the full-fledged endocrine regulation, and requiring the mandatory application of local targeted therapies aimed at improving the processes of embryo implantation and the progression of pregnancy, are analyzed. The necessity of conducting research allowing to improve the ways of targeting prevention of endometrial implantation failure is substantiated, and the introduction of their results is the key to preserving the reproductive health of modern women.

Keywords: female fertility, implantation, endometrial function, endometrial receptivity, implantation failure.

Цель исследования: представить обзор современных литературных сведений, отражающих уровень, основные направления, продолжительность научных и клинических

исследований, посвященных проблемам неудач имплантации, невынашивания беременности вследствие функциональной несостоятельности эндометрия.

Нарушение фертильности представляет собой глобальную мировую проблему, потребовавшую от ВОЗ (2016) сформулировать «План действий по охране сексуального и репродуктивного здоровья в поддержку выполнения Повестки дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. в Европе – никого не оставить без внимания» [1]. Одним из ключевых звеньев, определяющих фертильность женщины, является функциональный потенциал эндометрия. До настоящего времени эндометрий как цель (от англ. target – «цель») вызывает чрезвычайный интерес с позиций поиска возможностей контроля и управления его функциями. Поиск методов таргетного воздействия на эндометрий, потенцирующего его функциональную состоятельность, открывает также перспективы для сохранения естественной фертильности женщины, повышения эффективности вспомогательных репродуктивных технологий, улучшения исходов последующей беременности. Имплантационная недостаточность эндометрия может привести к привычному выкидышу (ПВ), частота которого варьирует от 1 до 5% [2, 3]. Примерно в 50% случаев причина ПВ не ясна и однозначно не идентифицирована, что затрудняет персонализированно, таргетно назначить терапию [4]. Ключевыми факторами риска ПВ считаются наличие выкидыша в анамнезе и возраст матери [3-6], генетические, анатомические, инфекционные, гематологические (врожденная тромбофилия), эндокринные (поликистоз яичников, инсулинорезистентность, недостаточность лютеиновой фазы, сахарный диабет, заболевания щитовидной железы), иммунологические, мужской факторы [4], возраст отца, стресс, воздействие профессиональных и экологических факторов (тяжелые металлы, пестициды, отсутствие микроэлементов) [7].

Децидуализации эндометрия придают особую роль в успехе имплантации и прогрессировании беременности. Предполагается, что определенное состояние эндометрия (некая контрольная точка, checkpoint) при нормальном качестве эмбрионов обеспечивает процессы имплантации, при «аномальных» эмбрионах – быстрое отторжение эндометрия (менструацию) [8]. Менструация в свою очередь стимулирует циклическую активацию клеток – предшественников эндометрия, регенерацию тканей и созревание стромальных клеток, которые дифференцируются в специализированные децидуальные клетки до и во время беременности. Аберрантный ответ стромальных клеток эндометрия на децидуогенные процессы сопряжен с риском привычного выкидыша. Ускоренное старение стромальных клеток ограничивает дифференцирующую способность эндометрия и предрасполагает к неудаче беременности [8].

Рецептивность эндометрия, возможности его таргетного контроля до сих пор

являются предметом исследований. Имплантация представляет собой сложный процесс, требующий синхронности между здоровым эмбрионом и функционально полноценным эндометрием. Так, технология «Microarray» – молекулярный диагностический инструмент – позволяет идентифицировать транскрипционную сигнатуру окна имплантации, дающую возможность совместно с персонифицированным трансфером эмбрионов улучшить показатели прогрессирования беременности у женщин с устойчиво тонким эндометрием (толщина 6 мм или меньше), достичь уровня наступления беременности 66,7% [9]. Сегодня потенциальная роль микро-РНК (miRNAs) эндометрия матери рассматривается как транскриптомический модификатор преимплантации эмбриона [10]. Koot Y.E. et al (2016) [11] в собственных исследованиях идентифицировали 303 гена (некий генетический «код», от англ. signature – «код»), экспрессия которых ответственна в повторных неудачах имплантации эмбриона. В 2017 г. Macklon N. [12] подтвердил, что повторные неудачи имплантации – это патология с конкретным транскрипционным кодом (от англ. transcriptomic signature). Miravet-Valenciano J. et al. (2017) [13], исследовав транскриптомический код, клинические данные на модели донорства ооцитов, представили доказательства того, что эндометриоз не влияет на рецептивность аутопического эндометрия. По данным Cecilia T. Valdes (2017) [14], имплантационная недостаточность эндометрия не является отдельной самостоятельной патологией, а отражает неспособность организма синхронизировать два процесса: развитие эмбриона и рецептивность эндометрия. Sebastian-Leon P. et al. (2018) [15] подтверждают, что рецидив неудач имплантации эндометрия является следствием асинхронного (смещенного) или патологического (нарушенного) окна имплантации.

Наличие гипоплазии эндометрия по мере увеличения частоты выкидышей сопряжено со специфическим цитотоксическим ответом эндометрия: снижением уровня CD8+лимфоцитов, увеличением CD16+лимфоцитов, уменьшением CD56+лимфоцитов [16]. В эндометрии для окна имплантации характерна определенная CD8-Т клеточная популяция. Необъяснимые повторные потери беременности связаны со значительным снижением экспрессии Т-клеточного корцептора CD8 и маркера клеточной популяции CD69 [17]. Ding J.L. et al. (2017) установили [18], что аберрантная ингибитора ДНК-связывающего белка 3 (Id3), необходимого для ангиогенеза опухоли и регуляции Т-клеток, и CTLA-4 экспрессия в эндометрии связаны с необъяснимыми повторными имплантационными неудачами (repeated implantation failure) и повторным выкидышем. Enciso M. et al. (2018) [19] разработали новую карту восприимчивости эндометрия (карта/оценка) на основе анализа экспрессии гена RT-qPCR.

Сложности выбора таргетной профилактики/терапии имплантационной

недостаточности объясняются тем, что по данным Huang J. et al. (2017) у женщин с необъяснимой повторной имплантационной неудачей и привычным выкидышем [20] принципиально отличаются транскриптомические профили эндометрия во время окна имплантации.

Несмотря на то что причиной ПВ может быть нарушение иммунологической толерантности женщины, до настоящего времени остается дискуссионным вопрос эффективности иммунотерапии с применением моноклеарных клеток периферической крови, донорских лейкоцитов «третьих лиц», мембран трофобласта, внутривенного введения иммуноглобулинов у женщин с повторной потерей беременности [21].

На основании мультидисциплинарного изучения причин имплантационной недостаточности эндометрия в мире расширяется арсенал таргетной терапии, направленной на предотвращение неудач имплантации и привычного выкидыша. Имеется опыт применения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора. Santjohanser C. et al. (2013) [22] продемонстрировали возможные эффекты блокатора фактора некроза опухолей альфа- и гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) относительно коэффициента рождаемости у женщин в программе ВРТ с ПВ.

Изучение роли G-CSF в репродукции человека продолжается до настоящего времени. В 2018 г. Eftekhar M et al. [23] опубликовали литературный обзор о роли гранулоцитарного колониестимулирующего фактора (G-CSF) в успехе наступления беременности. Получены доказательства того, что G-CSF положительно влияет на имплантацию эмбрионов и функцию яичников, способствует утолщению эндометрия, эффективен при лечении эндометриоза, влияет на процессы овуляции и лютеинизации фолликула.

Lucas E.S. et al. (2016) [24] предлагают внедрять в практику результаты исследований, доказывающих, что эндометриальные стволовые клетки, включая мезенхимальные стволовые клетки и эпителиальные клетки-предшественники, необходимы для циклической регенерации эндометрия после менструального кровотечения. Согласно современным данным мезенхимальные стволовые клетки эндометрия представляют собой динамическую популяцию клеток, позволяющих адаптировать эндометрий в ответ на неудачную беременность. Доказана связь между повторным выкидышем и относительным истощением мезенхимальных стволовых клеток эндометрия, что не только ограничивает адаптацию эндометрия к репродуктивным потерям, но также компрометирует децидуализацию эндометрия, обязательные для имплантации эмбрионов процессы трансформации. Lucas E.S. et al. считают, что оценка эндометриальных стволовых клеток должна внедряться для более эффективного скрининга женщин, планирующих беременность.

На рецептивности эндометрия успех имплантации эмбриона может оказывать

микробиота эндометрия. Moreno I. et al. (2016) [25] при оценке бактериального состава эндометрия и вагинального аспирата были обнаружены принципиальные различия. Микробиота эндометрия, включающая до 191 таксономической единицы, определялась как лактобациллы-доминирующая микробиота (*Lactobacillus* spp. >90%) или лактобациллы-недоминирующая микробиота (*Lactobacillus* spp. <90%, других бактерий >10%). Микробиота с преобладанием не-*Lactobacillus* в восприимчивом эндометрии была связана со значительным снижением имплантации [60,7% против 23,1% ( $p=0,02$ )], наступления беременности [70,6% против 33,3% ( $p=0,03$ )], прогрессирования беременности [58,8% против 13,3% ( $p=0,02$ )] и рождаемости [58,8% против 6,7% ( $p=0,002$ )].

Роль функциональной несостоятельности эндометрия в неудачах имплантации и привычного выкидыша неоднократно освещалась в отечественной научно-практической литературе. По мнению И.В. Кузнецовой и соавт. (2015) [26], терапия эстрогенами не способна самостоятельно решить вопрос контроля нарушенной рецептивности эндометрия в фертильных циклах.

В 2016 г. в журнале «Женская консультация» были даны конкретные рекомендации по подготовке женщин с гипоплазией эндометрия к последующей беременности [27]. Несмотря на то что гипоплазия эндометрия может явиться следствием эндокринной дисфункции организма женщины в целом, результатом персистирующей инфекции, приводящей к развитию хронического эндометрита, при диагностике гипоплазии эндометрия основной акцент придают оценке рецептивной эндометрии (к женским половым стероидам, к хорионическому гонадотропину человека и др.). Вот почему современное амбулаторное звено должно быть оснащено методиками, позволяющими определять рецептивность эндометрия, проводить ультразвуковой мониторинг с учетом двух типов эндометрия у женщин с гипоплазией эндометрия (первый тип – значительное снижение толщины эндометрия менее 5–6 мм при нормальных значениях гемодинамики матки (характерно для гормонально-зависимой гипоплазии эндометрия); второй тип – помимо уменьшения толщины эндометрия менее 5–6 мм, отмечается наличие низких показателей доплерометрии в базальных и спиральных артериях миометрия (характерно для локальных иммунных нарушений в эндометрии)). Таким образом, лечение женщин при тонком эндометрии должно быть направлено на улучшение (нормализацию) функционального состояния эндометрия с учетом всех вероятных факторов риска, а не на увеличение его толщины. Врачам женской консультации рекомендовано проводить комплекс реабилитации, включающий коррекцию эндокринных нарушений, антиагрегантную и иммуномодулирующую терапию с учетом фаз менструального цикла.

В мире предложено множество терапевтических подходов для женщин с

функционально неполноценным эндометрием, включая гистероскопический адгезиолиз, гормональную манипуляцию с применением эстрогенов и агонистов гонадолиберина, назначение вазоактивных препаратов (таких как аспирин, витамин Е, пентоксифиллин, L-аргинин или силденафил), внутриматочную инфузию G-CSF гранулоцитарного колониестимулирующего фактора роста, применение регенеративных методик. Однако большинство методик вызывают лишь незначительные изменения толщины эндометрия и повышение частоты наступления беременности [28].

Garcia-Velasco J.A. et al. [29] в 2016 г. опубликовали сведения о современном состоянии стратегии управления рефрактерным эндометрием, в которой, помимо применения гормональной стимуляции роста эндометрия (высокие дозы эстрогенов, хорионический гонадотропин), обсуждалась роль внутриматочного введения гранулоцитарного колониестимулирующего фактора G-CSF). Упомянулось исследование Xu et al. (2015) [30], в котором толщина эндометрия увеличилась с  $5,7 \pm 0,7$  мм до  $8,1 \pm 2,1$  мм после введения G-CSF ( $p < 0,001$ ). Однако Varad et al. (2014) [31] при рандомизированном контролируемом исследовании высокого уровня не смогли продемонстрировать аналогичную эффективность G-CSF на рост эндометрия или частоту наступления беременности у женщин в программах ЭКО.

В Руководстве европейского общества репродукции человека и эмбриологии (ESHRE) (2017) «Привычная потеря беременности» [7] указывается, что на сегодняшний день только одно рандомизированное контролируемое исследование хорошего качества предполагает существенное преимущество G-CSF при привычном выкидыше, что недостаточно для доказательной базы и рекомендаций G-CSF у женщин с необъяснимым привычным выкидышем. Применение G-CSF нашло применение при лечении рецидивирующих имплантационных неудач [32].

Garcia-Velasco J.A. et al. (2016) [29] указывается, что имеется опыт применения аутологичной плазмы, обогащенной тромбоцитами. Обогащенная тромбоцитами аутоплазма, собранная из периферической вены путем активации тромбоцитов, способствует высвобождению цитокинов и факторов роста, включая сосудистый эндотелиальный фактор роста (VEGF), трансформирующий фактор роста, тромбоцитарный фактор роста и эпидермальный фактор роста. Обогащенная тромбоцитами аутоплазма используется в других терапевтических областях медицины для улучшения регенерации тканей. Приводятся результаты исследования Chang et al. (2015) [33], в котором удалось достичь беременности у женщин с толщиной эндометрия до 7 мм. Так, 5 женщинам перенос эмбрионов был отменен в связи с толщиной эндометрия  $< 7$  мм, произведена внутривенная инфузия обогащенной тромбоцитами аутоплазмы, через 10 дней назначено per os по 12 мг эстрадиола валерата. При

толщине эндометрия  $<7$  мм через 72 часа производилась вторая внутривенная инфузия, после чего у всех толщина эндометрия достигла  $>7$  мм, и после переноса эмбрионов наступила беременность. Очевидно, что подобные исследования не могут считаться законченными, представляющими убедительные доказательства эффективности данного метода терапии женщин с привычным выкидышем. Однако проведение многоцентровых исследований может значительно расширить знания по данной проблеме [34].

При рецидивирующих имплантационных неудачах оправдало себя назначение аспирина и низкомолекулярных гепаринов относительно внутриматочное введение моноклеаров периферической крови [32]. Имеются неоднозначные оценки по поводу применения внутривенного иммуноглобулина и интралипида при рецидивирующих имплантационных неудачах, так как крайне сложно выделить группу женщин, которым наиболее показано данное лечение, оценить его эффективность [32, 35]. Guo F. Et al. в 2017 г. отнесли к эффективным методам лечения как при привычном выкидыше, так и при рецидивирующих имплантационных неудачах назначение стероидов (метилпреднизолон), которые снижают в матке уровень натуральных киллеров (NK), регулируют ответ Т-лимфоцитов, подавляют общее воспаление и стресс-обусловленную гиперандрогенемию, характерную для трансплантации эмбриона, губительную для его имплантации. Однако они ссылались на литературные источники более 15-летней давности [36, 37].

Yu-Xiang Liang et. al. в 2018 г. при эксперименте на мышах патогенетически доказали возможный вред эмпирического назначения высоких доз прогестерона для рецептивности и децидуализации эндометрия, имплантации эмбриона [38].

Дискуссионным вопросом улучшения функциональной состоятельности эндометрия является его скратчинг. В Руководстве ESHRE (2017) [7] однозначно декларируется, что отсутствует убедительная доказательная база по скратчингу эндометрия у женщин в программах ВРТ (ЭКО/ИКСИ).

Таргетные, в том числе локальные, методы контроля и управления функциональной состоятельностью эндометрия обещают высокую эффективность в улучшении процессов имплантации эмбриона и прогрессировании беременности. Трендом современной медицины является тканевая плацентарная терапия [39].

Таким образом, современный научный, теоретический и клинический потенциал оставляет нерешенным проблему восстановления фертильности у женщин с функционально несостоятельным эндометрием. Несмотря на то что эндометрий является «зеркалом» эндокринной регуляции всех органов и систем женщины, локальные внутриматочные нарушения (катастрофы) могут критически нарушить репродуктивную функцию женщины и требуют обязательного применения локальных таргетных методов лечения, направленных на

улучшение процессов имплантации эмбриона и прогрессирование беременности. Проведение исследований, позволяющих улучшить пути таргетной профилактики имплантационной недостаточности эндометрия, и внедрение их результатов являются залогом сохранения репродуктивного здоровья современных женщин.

### Список литературы

1. ВОЗ. План действий по охране сексуального и репродуктивного здоровья в поддержку выполнения Повестки дня в области устойчивого развития на период до 2030 г. в Европе – никого не оставить без внимания. Копенгаген, Дания: Европейский региональный комитет ВОЗ, шестьдесят шестая сессия, 2016. 34 с.
2. Van den Boogaard E., Hermens R.P.M.G., Franssen A.M.H.W., Doornbos J.P.R., Kremer J.A.M., van der Veen F., Goddijn M. Recurrent miscarriage: do professionals adhere to their guidelines. *Human Reproduction*. 2013. vol.28. no. 11. P. 2898–2904.
3. Mak W. BMJ Best Practice topic. Yale Recurrent Pregnancy Loss Program. Yale School of Medicine, New Haven, CT. 2017. 46 p.
4. Jevic Y.B., Davies W. Evidence-based management of recurrent miscarriages. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2014. vol. 7. no. 3. P. 159–169. DOI: 10.4103/0974-1208.142475.
5. Regan L., Backos M., Rai R. The Investigation and Treatment of Couples with Recurrent First trimester and Second-trimester Miscarriage. RCOG Green-top Guideline No. 17. London. 2011. 18 p.
6. Федеральные клинические рекомендации «Выкидыш в ранние сроки беременности: диагностика и тактика ведения (протокол лечения)» (2016). М., 2016. 32 с.
7. Grimbizis G., King B., Viora E., Colacurci N. Recurrent pregnancy loss. Guideline of the European Society of Human Reproduction and Embryology. ESHRE Early Pregnancy Guideline Development Group. 2017. 153 p.
8. Lucas E.S., Dyer N.P., Murakami K., Lee Y.H., Chan Y.W., Grimaldi G., Mutter J., Brighton P.J., Moore J.D., Patel G., Chan J.K., Takeda S., Lam E.W., Quenby S., Ott S., Brosens J.J. Loss of Endometrial Plasticity in Recurrent Pregnancy Loss. *Stem Cells*. 2016. vol. 34. P. 346-356.
9. Mahajan N. Endometrial receptivity array: Clinical application. *J. Hum. Reprod. Sci.* 2015. vol. 8. P. 121-129.
10. Kätzorke N., Vilella F., Ruiz M., Krüssel J.S., Simón C. Diagnosis of Endometrial-Factor Infertility: Current Approaches and New Avenues for Research. *Geburtshilfe Frauenheilkd.* 2016. vol.76. no. 6. P. 699-703.



11. Koot Y.E., van Hooff S.R., Boomsma C.M., van Leenen D., Groot Koerkamp M.J., Goddijn M., Eijkemans M.J., Fauser B.C., Holstege F.C., Macklon N.S. An endometrial gene expression signature accurately predicts recurrent implantation failure after IVF. *Sci Rep.* 2016. vol. 6. P. 19411. DOI: 10.1038/srep19411.
12. Macklon N. Recurrent implantation failure is a pathology with a specific transcriptomic signature. *Fertil Steril.* 2017. vol. 108. no. 1. P. 9-14. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.028.
13. Miravet-Valenciano J., Ruiz-Alonso M., Gómez E. Garcia-Velasco J.A. Endometrial receptivity in eutopic endometrium in patients with endometriosis: it is not affected, and let me show you why. *Fertil Steril.* 2017. vol. 108. no. 1. P. 28-31. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.06.002.
14. Valdes C.T., Schutt A., Simon C. Implantation failure of endometrial origin: it is not pathology, but our failure to synchronize the developing embryo with a receptive endometrium. *Fertil Steril.* 2017. vol. 108. no. 1. P. 15-18. DOI: 10.1016/j.fertnstert.2017.05.033.
15. Sebastian-Leon P., Garrido N., Remohí J., Pellicer A., Diaz-Gimeno P. Asynchronous and pathological windows of implantation: two causes of recurrent implantation failure. *Hum Reprod.* 2018. Vol. 33. No. 4. P. 626-635. DOI: 10.1093/humrep/dey023.
16. Mamedaliyeva N. M., Kurmanova A. M., Lokshin V. N., Kurmanova G.M., Sh Issenova S. Clinical and immunological parallels in pregnancy loss, *Gynecological Endocrinology.* 2017. Vol. 33:sup1. P. 5-7. DOI: 10.1080/09513590.2017.1404238.
17. Southcombe J. H., Mounce G., McGee K., Elghajji A., Brosens J., Quenby S., Child T., Granne I. An altered endometrial CD8 tissue resident memory T cell population in recurrent miscarriage. *Sci Rep.* 2017. vol. 7. P. 41335. DOI: 10.1038/srep41335.
18. Ding J.L., Diao L.H., Yin T.L., Huang C.Y., Yin B., Chen C., Zhang Y., Li J., Cheng Y.X., Zeng Y., Yang J. Aberrant expressions of endometrial Id3 and CTLA-4 are associated with unexplained repeated implantation failure and recurrent miscarriage. *Am J. Reprod. Immunol.* 2017. Vol. 78. No. 2. e12632. DOI: 10.1111/aji.12632.
19. Enciso M., Carrascosa J.P., Sarasa J., Martínez-Ortiz P.A., Munné S., Horcajadas J.A., Aizpurua J. Development of a new comprehensive and reliable endometrial receptivity map (ER Map/ER Grade) based on RT-qPCR gene expression analysis. *Hum. Reprod.* 2018. Vol. 33. No. 2. P. 220-228. DOI: 10.1093/humrep/dex370.
20. Huang J., Qin H., Yang Y., Chen X., Zhang J., Laird S., Wang C.C., Chan T.F., Li T.C. A comparison of transcriptomic profiles in endometrium during window of implantation between women with unexplained recurrent implantation failure and recurrent miscarriage. *Reproduction.* 2017. Vol. 153. No. 6. P. 749-758. DOI: 10.1530/REP-16-0574.
21. Khanna P. Inflammation and Immunity in Recurrent Pregnancy Loss: A snapshot. *Reproductive Immunol Open Acc.* 2016. DOI: 10.21767/2476-1974.100005.

22. Santjohanser C., Knieper C., Franz C., Hirv K., Meri O., Schleyer M., Würfel W., Toth B. Granulocyte-Colony Stimulating Factor as Treatment Option in Patients with Recurrent Miscarriage Arch. Immunol. Ther. Exp. 2013. Vol. 61. P.159–164.
23. Eftekhari M, Naghshineh E, Khani P. Role of granulocyte colony-stimulating factor in human reproduction. J. Res. Med. Sci. 2018. Vol. 23. P. 7.
24. Lucas E.S., Dyer N.P., Fishwick K., Ott S., Brosens J.J. Success after failure: the role of endometrial stem cells in recurrent miscarriage. Reproduction. 2016. Vol.152. no. 5. P. R159–R166.
25. Moreno I, Codoñer F.M., Vilella F., Valbuena D., Martinez-Blanch J.F., Jimenez-Almazán J., Alonso R., Alamá P., Remohí J., Pellicer A., Ramon D., Simon C. Evidence that the endometrial microbiota has an effect on implantation success or failure. Am. J. Obstet. Gynecol. 2016. Vol. 215. No. 6. P. 684-703. DOI: 10.1016/j.ajog.2016.09.075
26. Кузнецова И.В., Землина Н.С., Рашидов Т.Н., Коваленко М.А. Проблема тонкого эндометрия и возможные пути ее решения. Эффективная фармакотерапия //Акушерство и гинекология. 2015. № 1 (5). С. 42-49.
27. Калинин С.Ю. Подготовка к беременности женщин с гипоплазией эндометрия // Женская консультация. 2016. № 01. С. 12-13.
28. Lebovitz O., Orvieto R. Treating patients with "thin" endometrium - an ongoing challenge. Gynecol Endocrinol. 2014. Vol. 30. No. 6. P. 409-14. DOI: 10.3109/09513590.2014.906571.
29. Garcia-Velasco J.A., Acevedo B., Alvarez C., Alvarez M., Bellver J., Fontes J., Landeras J., Manau D., Martinez F., Muñoz E., Robles A., Rodriguez-Taberner L. Strategies to manage refractory endometrium: state of the art in 2016. Reprod Biomed Online. 2016. Vol. 32. No. 5. P. 474-89. DOI: 10.1016/j.rbmo.2016.02.001.
30. Xu B., Zhang Q., Hao J., Xu D., Li Y. Two protocols to treat thin endometrium with granulocyte colony-stimulating factor during frozen embryo transfer cycles. Reprod. Biomed. 2015. Vol. 30. No. 4. P. 349–358.
31. Barad D.H., Yu Y., Kushnir V.A., Shohat-Tal A., Lazzaroni E., Lee H.J., Gleicher N. A randomized clinical trial of endometrial perfusion with granulocyte colony stimulating factor in in vitro fertilization cycles: impact on endometrial thickness and clinical pregnancy rates. Fertil. Steril. 2014. Vol. 101 P. 710–715.
32. Guo F, Zhou MJ, Zhang AJ. Advances in the treatment of recurrent implantation failure. Reprod Dev Med. 2017. vol. 1. P. 123-126.
33. Chang Y., Li J., Chen Y., Wei L., Yang X., Shi Y., Liang X. Autologous platelet-rich plasma promotes endometrial growth and improves pregnancy outcome during in vitro fertilization. Int. J. Clin. Exp. Med. 2015. Vol. 8. P. 1286–1290.
34. van Hoogenhuijze N.E., Torrance H.L., Mol F., Laven J.S.E., Laven J.S.E., Scheenjes E.,

Traas M.A.F., Janssen C., Cohlen B., Teklenburg G., de Bruin J. P., van Oppenraaij R., Maas J.W.M., Moll E., Fleischer K., van Hooff M.H., de Koning C., Cantineau A., Lambalk C.B., Verberg M., Nijs M., Manger A. P., van Rumste M., van der Voet L.F., Preys-Bosman A., Visser J., Brinkhuis E., den Hartog J. E., Sluijmer A., W. Jansen F., Hermes W., Bandell M.L., Pelinck M.J., van Disseldorp J., van Wely M., Smeenk J., Pieterse Q. D., Boxmeer J.C., Groenewoud E.R., Eijkemans M.J.C., Kasius J.C., Broekmans F. J. M. Endometrial scratching in women with implantation failure after a first IVF/ICSI cycle; does it lead to a higher live birth rate? The SCRaTCH study: a randomized controlled trial (NTR 5342). *BMC Womens Health*. 2017. Vol. 17. P. 47. DOI: 10.1186/s12905-017-0378-y.

35. Khan L., Qureshi V.F., Jabeen T., Qureshi S.A. Use of intralipid in the management of recurrent implantation failure: An overview. *J. Nat. Sc. Biol. Med.* 2018. vol. 9. P. 111-114.

36. Ubaldi F., Rienzi L., Ferrero S., Anniballo R., Iacobelli M., Cobellis L., Greco E. Low dose prednisolone administration in routine ICSI patients does not improve pregnancy and implantation rates. *Hum Reprod.* 2002. vol. 17. P. 1544-1547. DOI: 10.1093/humrep/17.6.1544.

37. Polak de Fried E., Blanco L., Lancuba S., Asch R.H. Improvement of clinical pregnancy rate and implantation rate of in vitro fertilization embryo transfer patients by using methylprednisone. *Hum Reprod.* 1993. P. 8:393-395. DOI: 10.1093/oxfordjournals.humrep.a138058.

38. Liang Y.-X., Liu L., Jin Zh.-Y., Liang X.-H., Fu Y.-Sh., Gu X.-W., Yang Z.-M.. The high concentration of progesterone is harmful for endometrial receptivity and decidualization. *Sci Rep.* 2018. vol. 8. P. 712. DOI: 10.1038/s41598-017-18643-w.

39. Рассохин А.В. Тканевая плацентарная терапия. СПб.: ЭЛБИ-СПб, 2014. 208 с.